

秋水仙碱药理作用研究进展

刘建文,任嘉佳,兰家琴,龚云麒,刘军锋*

(昆药集团股份有限公司,云南 昆明 650100)

摘要:秋水仙碱是一种卓芬酮类生物碱,具有抗炎、保护心血管系统、抗增殖等多种药理活性,但也具有明显的毒副作用。近年来,秋水仙碱的生物活性和药理作用被逐步认识,通过收集和研究相关资料,梳理总结秋水仙碱在植物来源、药理作用及临床应用方面的研究进展,以期为药学研究人员深入研究秋水仙碱的临床价值并对其进行合理开发应用提供科学依据。

关键词:秋水仙碱;卓芬酮类生物碱;嘉兰种子;生物活性;药理活性;研究进展

DOI:10.11954/ytctyy.202411045

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2024)11-0225-07



Research Progress on the Pharmacological Effects of Colchicine

Liu Jianwen, Ren Jiajia, Lan Jiaqin, Gong Yunqi, Liu Junfeng*

(KPC Pharmaceuticals, Inc., Kunming 650100, China)

Abstract: Colchicine is a type of Zhufenone alkaloid, it has various pharmacological activities such as anti-inflammatory, cardiovascular protection, and anti proliferation, but also has significant toxic side effects. In recent years, the biological activity and pharmacological effects of colchicine have been gradually explored, but most of the mechanisms of action are not yet clear. By summarizing the research progress of colchicine in plant sources, pharmacological effects, and clinical applications, it is expected to provide scientific basis for pharmaceutical researchers to further study the clinical value and rational development and application of colchicine.

Keywords: Colchicine; Zhufenone Alkaloid; *Gloriosa Superba* L. Seeds; Biological Activity; Pharmacological Activity; Research Progress

- [38] 安一方,章轶立,谢雁鸣,等.仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症有效性的系统评价和Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):47-61.
- [39] 黄振峰,王建,陈梦妮,等.仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性骨折大鼠骨生长因子及骨折愈合的影响[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(12):1833-1837.
- [40] 温蕊嘉,董鑫,庄皓文,等.壮筋养血汤介导MAPK/P38-ERK通路调控成骨成脂分化的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(8):1106-1113.
- [41] 胡流超,罗毅文,程英雄,等.补肾活血汤通过Runx2/Osterix促进骨质疏松模型大鼠的骨折愈合[J].中国组织工程研究,2019,23(11):1717-1722.
- [42] 刘利民.《骨质疏松性骨折诊疗指南》《原发性骨质疏松症诊疗指南》联合解读[J].北京医学,2017,39(2):180-182.
- [43] 葛继荣,王和鸣,郑洪新,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(12):1717-1725.
- [44] 刘保义,苏福巧.中药对股骨转子间骨折术后骨代谢指标的影响[J].光明中医,2019,34(1):60-62.
- [45] 巨沁,尹玲,李玲,等.补阳还五汤加减对老年骨质疏松性股骨转子间骨折患者术后骨代谢和骨密度的影响[J].四川中医,2019,37(10):168-171.
- [46] 王昭华.自拟续骨汤对股骨颈骨折术后患者髋关节功能及骨代谢水平的影响[J].光明中医,2021,36(12):2014-2016.
- [47] 王鹏,王涛.益肾强骨汤对老年股骨粗隆间骨折PFNA内固定术后患者骨密度和骨代谢的影响[J].罕少疾病杂志,2023,30(8):84-86.
- [48] 代俊倡,李龙付.补肾通络愈骨方对老年股骨粗隆间骨折患者术后骨愈合、髋关节功能、骨代谢的影响[J].中国中医药科技,2023,30(3):565-567.
- [49] 李盼祥,刘晓峰,蒋亮,等.桃红四物汤对骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者PFNA术后骨折愈合的影响及机制[J].山东医药,2018,58(16):67-69.
- [50] 姚祝华.活血化瘀方对股骨粗隆间骨折术后患者关节功能与骨代谢指标的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(4):91-94.
- [51] 王福光,唐虎子,吕立桃,等.续断接骨汤对股骨颈骨折患者髋关节置换术后康复的影响[J].河南医学研究,2021,30(33):6270-6272.

(编辑:陈湧涛)

收稿日期:2023-11-16

作者简介:刘建文(1995—),男,硕士,昆药集团股份有限公司纯化研究员,研究方向为中药、天然药物。

通讯作者:刘军锋(1976—),男,博士,昆药集团股份有限公司高级工程师,研究方向为新药研发。E-mail: ytljf@hotmail.com

秋水仙碱(Colchicine)是一种高效抗痛风药,在我国最早是从嘉兰(*Gloriosa superba* Linn.)和丽江山慈姑(*Iphigenia indica* Kunth)两种植物中提炼而来,周俊院士及其团队也对其化学结构进行了鉴定^[1-2]。秋水仙碱作为一种疗效较好的药物,早期用于治疗家族性地中海热病(Familial Mediterranean fever, FMF)^[3],现常用于关节炎和风湿痛等疾病的治疗,该药通过降低血清炎症因子水平,改善患者的疼痛症状^[4-6]。秋水仙碱还能改善急慢性冠状动脉综合征,对于心血管疾病的治疗也具有良好效果^[7,8]。为了科学合理应用秋水仙碱,通过整理相关研究资料,从秋水仙碱的植物来源、理化性质、药理作用等多方面进行归纳总结,以期秋水仙碱多种药理活性作用的研究提供参考依据。

1 植物来源及理化性质

1.1 植物来源

研究发现,秋水仙碱在植物中广泛存在,在秋水仙属(*Colchicum*)植物的种子中秋水仙碱含量为0.5%~0.6%^[9],在嘉兰属(*Gloriosa*)植物的块茎中秋水仙碱的含量为0.91%^[10],在宫灯百合属(*Sandersonia*)植物的块茎中也发现了秋水仙碱,其含量为1.07%^[11]。在其他属中也发现了较高含量的秋水仙碱,如摇船花属(*Androcymbium*)植物种子中秋水仙碱含量为4.5 mg/g^[12],山慈姑属(*Iphigenia*)植物的球茎中秋水仙碱含量为3.25 mg/g^[13],百合属植物的鳞茎中秋水仙碱含量为3.64 mg/g^[14]。此外,在萱草属(*Heimerocallis*)植物的花蕾、安圭拉氏兰属(*Wurmbea*)全株植物、凤毛菊属(*Saussurea medusa*)全株植物中也发现有少量秋水仙碱的存在^[15-17]。

1.2 理化性质

秋水仙碱为卓酚酮类生物碱,其化学名称为(S)-N-(5,6,7,9-四氧-1,2,3,10-四氧基-9-氧苯并[α]-庚搭烯-7-基)乙酰胺,分子式为C₂₂H₂₅NO₆,分子量为399.44,本品为类白色至淡黄色结晶性粉末,无臭,略有引湿性,遇光色变深,熔点为142~150℃,在乙醇或三氯甲烷中易溶,可溶解于水,但在一定浓度的水溶液中能以半水物的结晶析出,在乙醚中可极微溶解^[18]。具体化合物结构,见图1。

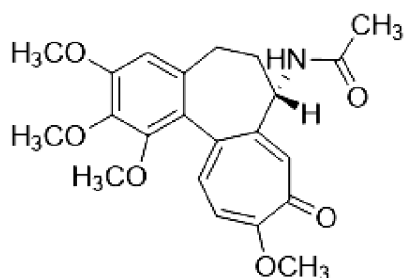


图1 秋水仙碱化学结构

2 药理作用

2.1 抗炎

2.1.1 抗痛风性关节炎 痛风性关节炎是因人体嘌呤代谢紊乱导致血尿酸升高,伴有尿酸钠沉淀使肢体关节及组织出现疼痛的一种炎症疾病^[19],中医认为其发病内因是先天不足,后天嗜食厚味、或机体内盛等致病,西医则认为除了嘌呤代谢紊乱,高脂肪、高蛋白饮食、过度饮酒、情绪紧张及过度劳累等也会导致痛风性关节炎的发作^[20]。近年来,随着人们生活水平的提高及饮食结构的变化,痛风的发病年龄逐渐年轻化。通过对356例痛风性关节炎患者的统计分析,发现痛风患者证型大多以湿热蕴结证为主,症状中出现频率最高的是关节卒然红肿热痛拒按,出现频率高达40%,局部肿胀变形、屈伸不利、得凉则舒等症状则次之,少部分患者甚至出现筋脉拘急、头晕耳鸣等症状^[21]。秋水仙碱作为抗痛风的有效药物之一,受到了广泛关注。

口服秋水仙碱可缓解痛风症状,消退炎症,在治疗剂量1 mg/次、3次/d的情况下,效果尤其显著^[22]。采用1 mg/次中等剂量的秋水仙碱治疗痛风性关节炎,效果也较好,可缓解痛风症状^[23]。相较于片剂,秋水仙碱缓释微丸能显著降低血清中白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平,减少炎性细胞,抑制尿酸钠诱导的痛风性关节炎^[24]。研究人员采用小剂量激素联合秋水仙碱治疗痛风,患者肌酐、尿素氮、血尿酸水平均降低,有效减缓了疾病疼痛^[25]。有研究显示,采用碳酸氢钠片联合秋水仙碱治疗痛风伴高尿酸血症,其治疗机制是通过抑制血清中载脂蛋白A1(Apolipoprotein 1, ApoA1)、炎症小体传感器蛋白(Cryopyrin, NALP3)的表达来降低尿酸含量^[26]。也可应用非布司他联合秋水仙碱降低血清中血清尿酸(Serum uric acid, SUA)、8-羟脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)与3-硝基酪氨酸(3-nitrotyrosine, 3-NT)水平,通过降低血脂发挥抑制炎症的作用^[27]。非布司他与秋水仙碱两药联用,能改善肾功能、降低尿酸、缓解疼痛、降低不良反应发生率^[28],当改用小剂量秋水仙碱联合治疗时,还可降低血清中白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)、IL-1β、TNF-α水平,起到治疗高尿酸血症痛风的作用^[29,30]。李冠等^[31]研究发现小剂量秋水仙碱联合苯溴马隆,能降低尿酸水平、红细胞沉降率及血清内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、淀粉样蛋白(Serum amyloid-associated protein, SAA)、超敏C反应蛋白(High sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平,升高血清一氧化氮(NO)水平,通过抑制炎症反应来改

善痛风症状。黄凤丽等^[32]应用小剂量秋水仙碱联合塞来昔布胶囊,通过降低血清中红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)和C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平来治疗痛风性关节炎,效果较好。

秋水仙碱的中医联合用药也很常见,有研究者采用痛风饮联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎,其作用机制是通过降低 SUA、黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase,XOD)水平来缓解患者症状^[33]。采用清利活血解毒汤联合小剂量秋水仙碱,能减少对尿素氮(Urea nitrogen,BUN)、肌酐(Creatinine,Cr)的影响,从而改善痛风症状^[34]。高晶等^[35]应用痛风康联合秋水仙碱治疗痛风性关节炎,发现其机制是通过降低 ESR、CRP 和 UA 水平,来提高临床治愈率。温石磊等^[36]研究发现,采用中医温针灸联合双氯芬酸钠及秋水仙碱,可以下调血清炎症因子水平从而改善疾病症状。王欢欢等^[37]采用痛风方联合秋水仙碱治疗,通过降低炎症水平,起到治疗痛风性关节炎的作用。左瑞庭等^[38]在临床治疗中发现,桂苓甘露饮联合秋水仙碱可显著改善湿热蕴结型痛风性关节炎症状,降低不良反应发生率。此外,泄浊除痹汤联合小剂量秋水仙碱还可以改善患者血清中 IL-1 β 、IL-6、基质金属蛋白酶 3(Matrix metalloproteinase-3,MMP-3)水平,从而治疗痛风性关节炎^[39]。

2.1.2 抗胰腺炎 有研究表明,秋水仙碱可通过抑制 TNF- α /肿瘤坏死因子受体-1(Recombinant tumor necrosis factor receptor 1,TNF-R1)信号通路,改善微循环,从而减轻急性胰腺炎(Acute pancreatitis,AP)大鼠的炎症反应^[40]。秋水仙碱能降低胰腺及肺组织中氧化应激产物并减少活性氧的产生,从而缓解急性胰腺炎损伤(Severe acute pancreatitis associated acute lung injury,SAP-ALI)的症状^[41]。秋水仙碱也能通过调控 IL-6、IL-10、降钙素基因相关肽(Calcitonin-gene-related peptide,CGRP)和 TNF- α 水平减轻炎症,降低急性胰腺炎发生率,从而治疗急性胰腺炎^[42]。另外,秋水仙碱还可以治疗急性出血坏死性胰腺炎,其作用机制可能是通过抑制炎症反应和改善胰腺血循环从而发挥治疗作用^[43]。

2.1.3 抗肝炎 秋水仙碱可刺激胶原酶活性、促进胶原降解来修复中毒性肝炎小鼠的肝细胞,还能显著抑制 CCl₄所致肝脏组织中胶原组织的沉积,从而改善受损肝功能^[44]。临床研究还表明,秋水仙碱能改善肝功能,治疗早期肝硬化^[45]。在常规治疗方案上增加秋水仙碱口服辅助治疗,可显著降低血清胆红素,缩短疗程,从而治疗黄疸性肝炎^[46]。有研究显示,秋水仙碱对急、慢性肝炎具有消退黄疸和改善肝

功能的作用,能降低肝炎病死率,在联合激素治疗后,可逐步撤去激素减少其副作用,还能避免撤激素后的黄疸及谷丙转氨酶(Cereal third transaminase,ALT)反跳^[47]。倪武等^[48]通过建立小鼠急性肝坏死模型实验,发现秋水仙碱对 TNF- α 所致的动物肝毒性具有预防作用。

2.1.4 抗肺炎 新型冠状病毒感染(Coronavirus disease 2019,COVID-19)于 2019—2023 年在全球肆虐,研究显示秋水仙碱作为临床抗炎药物之一,可通过抑制中性粒细胞功能、抑制 NLRP3 炎症小体活化、延迟细胞焦亡,减轻 COVID-19 患者细胞因子风暴^[49]。研究表明,秋水仙碱联合标准用药治疗,能显著降低 COVID-19 患者的病死率^[50]。

2.2 心血管系统保护作用

2.2.1 治疗心绞痛 研究发现,小剂量秋水仙碱能使血清中 hs-CRP、IL-6 及血管紧张素 II 水平降低,且不良反应低于大剂量使用时的情况,可有效治疗心绞痛合并急性痛风^[51]。秋水仙碱可能通过降低血清尿酸、血管紧张素 II 水平来改善不稳定心绞痛合并高尿酸血症^[52]。秋水仙碱还能抑制机体炎症因子,通过辅助治疗来改善不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris,UAP)症状^[53]。

2.2.2 治疗心肌纤维化 小剂量秋水仙碱能降低骨桥蛋白(Osteopontin,OPN)、转化生长因子 β 1(Tubuloglomerular feedback- β 1,TGF- β 1)、纤维酶原激活物阻滞因子-1(Plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、I 型前胶原羧基端肽(Propeptide of type I procollagen,PICP)、I 型胶原羧基端肽(Carboxyterminal telopeptide of type I collagen,ICTP)、III 型前胶原氨基端肽(Procollagen III N-terminal peptide,PIIINP)水平,从而延缓原发性初发高血压合并高尿酸血症患者的心肌纤维化^[54]。研究人员发现秋水仙碱能通过上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)蛋白表达、抑制半胱天冬酶-3(Cleaved caspase-3)激活,从而改善异丙肾上腺素(Isoprenaline,ISO)所致心肌损伤,减少心肌细胞凋亡^[55]。李岳威等^[56]研究发现,秋水仙碱可通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路从而缓解心脏纤维化。王丽^[57]通过实验研究发现,0.2 mg/kg秋水仙碱能抑制炎症因子释放、改善受损内皮细胞氧化应激从而减少细胞凋亡,起到保护内皮的作用,秋水仙碱还能通过调控巨噬细胞极化、抑制心肌细胞凋亡从而改善心肌纤维化。孔俊英等^[58]研究发现秋水仙碱还可以通过减少压力负荷性大鼠神经内分泌因子血管紧张素 II 水平生成,减少心肌组织中 TGF- β ₁ 的表达。鲁晓娜等^[59]采用橙皮素和秋水仙碱联合治疗,通过降低骨膜蛋白、免疫球蛋白

G4(Immunoglobulin G4)水平来改善心肌纤维化。

2.2.3 保护心房组织 研究还发现,秋水仙碱可能通过降低特发性心房颤动乙酰胆碱依赖性钾通道基因(Kir3.4)mRNA水平,减少心房肌组织炎症反应,从而减少家兔无菌性心包炎模型快速房性心律失常(Renin angiotensin aldosterone,RAA)^[60]。有实验研究表明,秋水仙碱可通过抑制IL-1 β /IL-6水平从而预防大鼠无菌性心包炎模型心房颤动^[61]。

2.2.4 治疗心肌梗死 秋水仙碱能通过降低尿酸水平,改善炎症因子,从而对急性心肌梗死(Acute myocardial infarction,AMI)产生治疗作用^[62]。秋水仙碱也能够抑制核苷酸结合寡聚结构域,富含亮氨酸重复序列和含pyrin结构域3(Nucleotide-binding oligomerization domain,leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3,NLRP3)炎症小体的上游通路和下游效应因子,起到治疗急性心肌梗死的作用^[63]。

2.2.5 治疗心衰、冠心病 秋水仙碱可抑制阿霉素(Doxorubicin,DOX)心衰仓鼠心脏组织的自噬微管相关蛋白轻链3 β (Microtubule-associated protein 1 light chain 3 β ,LC3 β)表达从而抑制微管生成和聚合,对DOX引起的心衰具有一定的治疗作用^[64]。在冠心病治疗方面,秋水仙碱可减少白细胞介素18和白细胞介素1 β 的产生,长期服用可降低冠心病的发病率^[7]。薛颖妍等^[65]研究发现使用小剂量秋水仙碱,可改善急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)的炎症和血管内皮功能,降低心血管不良事件的发生率。

2.3 抗增殖

细胞增殖是生命体的重要特征,它是细胞生长、发育、繁殖及遗传的基础,正常细胞增殖是生命活动的重要阶段。正常细胞的增殖会受到器官细胞的分化、死亡及信号调节制约,但癌细胞的增殖失去了自我调节的能力,它会以较快的速度分裂和繁殖,最终形成肿瘤。癌细胞的增殖速度影响了肿瘤的恶性程度,抑制癌细胞增殖成为治疗癌症的关键。微管是细胞骨架的重要组成部分,其参与了各种细胞活动,秋水仙碱主要通过结合微管蛋白,阻断微管的组合与聚合,阻止有丝分裂的进行,从而发挥抗增殖作用^[66]。

2.3.1 抑制成纤维细胞增殖 有研究表明,秋水仙碱可通过抑制甲状腺相关眼病(Thyroid associated ophthalmopathy,TAO)的细胞周期来抑制其增殖,且可能通过抑制人肾成纤维细胞(Primary human renal fibroblasts,RF)源TGF- β 分泌来抑制RF细胞增殖^[67]。彭细峰等^[68]研究发现秋水仙碱在 $10^{-8} \sim 10^{-5}$ mmol/L范围内能抑制增生细胞核抗原(Prolifer-

ating cell nuclear antigen,PCNA)的表达,且显著抑制翼状胬肉成纤维细胞(Human pterygium fibroblasts,HPF)的增殖。孔蕾等^[69]研究发现,秋水仙碱可能通过激活线粒体凋亡途径抑制人眼Tenon囊成纤维细胞(Human Tenon's capsule fibroblasts,HTCFs)的增殖。

2.3.2 抑制癌细胞增殖 何红平等^[70]发现秋水仙碱合成的系列衍生物对人粒细胞白血病细胞株K562具有显著的抗增殖活性,活性最好的化合物其 IC_{50} 值 $<10^{-8}$ mol/L。临床上,秋水仙碱油膏和争光81(复方秋水仙碱)也早已用于乳腺癌和皮肤癌的治疗,通过乳腺癌术前给药,综合手术有效率达75.4%^[71]。将秋水仙碱或秋裂胺复方制剂用于乳腺癌和宫颈癌的治疗,可显著提高疗效^[72]。据报道,基于秋水仙碱制备的微球对人乳腺癌细胞(Human breast cancer cell MDA-MB-231,MDA-MB-231)具有一定毒性,能抑制其生长^[73]。有研究表明,秋水仙碱位点抑制剂(Colchicine binding site inhibitors,CBSI)能抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)的mRNA和蛋白水平表达,具有抗肿瘤细胞多药耐药(Multi-drug resistance,MDR)作用,还能通过抑制人肺癌细胞紫杉醇耐药株(Paclitaxel resistant human lung cancer cell line A549/taxol,A549/Taxol)细胞的生命周期从而克服A549/Taxol细胞的MDR作用^[74]。张乐^[75]研究显示,秋水仙碱可通过激活细胞外调节蛋白激酶(Mitogen-activated protein/extracellular regulating kinase,MEK/ERK)和应激活化蛋白激酶(C-Jun N-terminal kinase,JNK/c-Jun)磷酸化途径从而抑制人甲状腺癌细胞(8505C)的增殖。崔英杰^[76]研究发现,基于秋水仙碱结合位点设计、合成的茚并吡唑类微管蛋白抑制剂中,ID08和ID25能显著抑制微管蛋白聚合,具有良好的抗肿瘤活性,其 IC_{50} 值分别是3.65、3.13 μ m。高艳春^[77]研究发现,秋水仙碱可通过调整caspase-3的表达,减小大鼠食管瘤体积来缓解食管梗阻,从而促进肿瘤细胞凋亡。宋健^[78]基于Combretastatin 4(CA-4)优势骨架设计,合成了秋水仙碱位点抑制剂,其化合物也显示了良好的微管蛋白抑制活性及体外抗增殖活性。

2.3.3 抑制胶质瘤细胞增殖 研究表明,在0.15~0.25 mg/(kg·d)的用药剂量范围内,秋水仙碱能抑制肝细胞凋亡从而缓解斯氏狸殖吸虫导致的肝损伤,且抑制凋亡与用药剂量呈正相关^[79]。还有研究发现,在0.03~1 μ g/mL浓度范围内,秋水仙碱抑制小鼠神经胶质瘤细胞(G422)的生长与药物浓度呈正相关^[80]。此外,秋水仙碱还能显著抑制C6胶质瘤细胞生长,当秋水仙碱浓度为2 μ g/mL时抑制率可达84%,并且

抑制率与秋水仙碱浓度呈正相关^[81]。

2.4 毒副作用

秋水仙碱除了有正常的治疗作用外,其副作用常以恶心、呕吐、腹痛、食欲减退、发热、心悸、重症肌无力等症状为表现,长期小剂量或单次大剂量给药均会导致中毒,严重者甚至死亡^[82]。研究显示,秋水仙碱本身毒性虽小,但经胃肠道给药进入体内后,经过肝脏的脱乙酰基反应,会生成毒性更大的二秋水仙碱,二者经胆汁和粪便排出体外,在肝肠循环过程中会反复接触胃肠道黏膜,引起中毒,出现恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状,进一步造成肝肾功能损害,并可能出现意识改变、肌肉神经病变、代谢性酸中毒、水电解质紊乱、呼吸和循环衰竭等^[83]。此外,秋水仙碱还具有极强的心脏毒性,严重者可能因循环衰竭和致命性心律失常丧失生命^[84]。杜忠彩等^[85]通过临床研究和文献资料整理,总结了秋水仙碱中毒后的三个阶段临床特征:第一阶段(10~24 h)出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化系统症状;第二阶段(48~72 h)表现为骨髓抑制、血小板进行性下降、出血症及多器官功能障碍;第三阶段对于处于恢复期后的患者,表现为骨髓抑制好转,但白细胞升高,伴有或不伴有脱发。

2.5 其他作用

研究表明,秋水仙碱可能通过降低脂蛋白活性、减少胆固醇吸收、活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)而激活去乙酰化酶,增加沉默信号调节因子(Sirtuin 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖激活物受体 γ 辅激活因子1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的表达,来抑制炎症反应^[86]。秋水仙碱在给药剂量为0.01~0.025 mg/(kg·d)的情况下,对儿童家族性地中海热 FMF 的治疗有所帮助^[87]。杜航航等^[88]研究发现,秋水仙碱也可以提高人瘢痕疙瘩成纤维细胞(Keloid fibroblast, KFB)中的基质金属蛋白酶1(Matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达水平,从而抗纤维化、抑制瘢痕疙瘩形成。张丽等^[89]采用秋水仙碱联合窄谱中波紫外线(Narrow bound ultra violet B light, NB-UVB)治疗掌跖脓疱病,其机制为降低血清中TNF- α 、IL-8的表达水平,从而起到治疗作用。肖慧^[90]研究发现,0.6 μ g/mL秋水仙碱联合氯化锶(SrCl₂)可以诱导卵母细胞去核,卵母细胞既不会受到损伤也不会引起氧化应激,该方法有利于提高哺乳动物克隆率。孔维涵^[91]研究发现,秋水仙碱还能抑制乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和乙肝病毒共价闭环DNA(HBV-

cccDNA)的生成,在体外产生抗HBV(乙型肝炎病毒)的作用。

3 讨论与展望

通过对秋水仙碱植物来源、药理作用进行归纳总结,发现秋水仙碱植物来源广泛,在嘉兰属、宫灯百合属中均发现较高含量的秋水仙碱,含量较高者达到了1%。秋水仙碱可通过提取分离、化学合成的方式得到,但秋水仙碱的化学合成涉及酮酸的合成、邻胺基化、酰胺化及环化反应等步骤,过程复杂成本较高,加上秋水仙碱自身的毒性危害,因此,目前其主要来源依然是以提取分离纯化方式获得。

在药理作用方面,秋水仙碱在抗炎、心血管系统保护、抗增殖等方面临床应用广泛,其抗炎以降低尿酸为主的抗痛风性关节炎报道最多,其机制主要是通过降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子及ESR、CRP、SUA的水平来发挥治痛风的作用。心血管系统保护以治疗心绞痛、心肌梗死、心肌纤维化的临床应用较为多见,其机制主要是通过降低血清中hs-CRP、IL-6及血管紧张素II水平,减轻OPN、TGF- β ₁、PAI-1等炎症因子和免疫球蛋白水平来实现。抗增殖则以抑制癌细胞增殖从而对癌症产生治疗作用最为重要,其机制主要通过抑制癌细胞生命周期从而抑制其增殖,秋水仙碱还能通过激活MEK/ERK和JNK/c-Jun磷酸化途径来抑制人甲状腺癌细胞(8505C)的增殖,基于该位点设计,合成的微管蛋白抑制剂能通过抑制P-糖蛋白的mRNA和蛋白水平表达从而具有克服人肺癌细胞紫杉醇耐药株(A549/Taxol)细胞的多药耐药作用。此外,秋水仙碱还具有治疗家族性地中海热、治疗掌跖脓疱病、抗HBV等其他作用。需要注意的是,小剂量应用秋水仙碱时效果好,联合用药也能起到良好效果,但长期或大剂量使用秋水仙碱会对人体产生的毒副作用仍然需要监测,其后果也值得关注。

秋水仙碱作为一种卓芬酮类生物碱,因其多种生物活性及药理作用,成为近年来广大研究者研究的热门药物。但由于其复杂的药理作用,秋水仙碱的临床研究仍然较少。本研究从秋水仙碱的植物来源、药理作用等方面归纳总结,以期药理学研究者提供关于秋水仙碱的作用机制、剂型及安全性等方面的研究参考,为秋水仙碱的临床应用开拓新的研究思路及研究方向。

参考文献:

- [1] 梁雁冰,陈永强,黄步汉.嘉兰栽培及其秋水仙碱含量测定[J].广西植物,1987,7(3):271-273.
- [2] 周俊,胡代林,李炳钧,等.嘉兰和丽江山茨菇的化学成分[J].云南植物研究,1977,2(2):62-67.

- [3] CERQUAGLIA C, DIACO M, NUCERA G, et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update[J]. *Current Drug Targets Inflammation and Allergy*, 2005, 4(1): 117-124.
- [4] 蒙龙, 李娟, 龙锐, 等. 小剂量与常规剂量秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎的系统评价[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(6): 656-662.
- [5] 金都, 梁一民, 牟晓月. 不同剂量秋水仙碱对痛风急性发作疼痛与炎症的缓解作用比较[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 18(7): 1143-1146.
- [6] 潘显阳, 陶金辉, 李向培. 痛风性关节炎发病的炎性机制研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1167-1171.
- [7] 赵萍, 李萌玫. 秋水仙碱在冠心病中应用的新进展[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(6): 593-596.
- [8] 刘牧吟, 戴春峰, 陈章炜, 等. 秋水仙碱防治冠心病的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(6): 606-610.
- [9] ELLINGTON E, BASTIDA J, VILADOMAT F, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of *Colchicum autumnale* L. [J]. *Phytochemical Analysis*, 2003, 14(3): 164-169.
- [10] PANDEY D K, BANIK R M. Optimization of extraction conditions for colchicine from *Gloriosa superba* tubers using response surface methodology[J]. *Journal of Agricultural Technology*, 2012, 8(4): 1301-1315.
- [11] KITAJIMA M, TANAKA A, KOGURE N, et al. Metacolchicine, a new colchicinoid from *Sandersonia aurantiaca*[J]. *Heterocycles*, 2011, 83(8): 1903-1907.
- [12] ELLINGTON E, BASTIDA J, VILADOMAT F, et al. Occurrence of colchicine derivatives in plants of the genus *Androcymbium*[J]. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2003, 31(7): 715-722.
- [13] 田素英, 陈周全. 山慈菇中秋水仙碱醇提工艺的优选[J]. *中草药*, 2002, 33(8): 708-710.
- [14] 唐湘伟. 高效液相色谱法检测不同采收期邵阳龙牙百合的秋水仙碱含量[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(5): 1013-1016.
- [15] 张宁, 李森, 王金耀, 等. 萱草属植物花蕾中秋水仙碱含量 HPLC 检测体系的优化[J]. *河北农业大学学报*, 2017, 40(5): 48-54.
- [16] POTESILOVA H, MACFARLANE T D, GUENARD D. Alkaloids and phenolics of *Wurmbea* and *Burchardia* species[J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(4): 1031-1032.
- [17] 王慧春, 李毅, 王环, 等. 光照对水母雪莲愈伤组织合成生物碱的影响[J]. *西北植物学报*, 2002, 22(1): 69-73.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [19] 吴昊旻. 针灸治疗痛风性关节炎研究进展[J]. *光明中医*, 2023, 38(23): 4693-4696.
- [20] 李文兵, 陈杰, 朱夏桦, 等. 治疗痛风性关节炎的研究进展[J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12(16): 89-91.
- [21] 杨雨竹, 姜威. 356 例痛风性关节炎患者中医症候学特点[J]. *光明中医*, 2023, 38(15): 2920-2923.
- [22] 刘丹阳, 田丰秋, 任丽媛, 等. 探讨不同剂量秋水仙碱治疗痛风急性发作的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(22): 127-129.
- [23] 唐健强. 不同剂量秋水仙碱治疗痛风性关节炎的疗效比较[C]//中国中药杂志. 中国中药杂志 2015/专辑: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集. 北京: 中国中药杂志, 2016: 2265-2266.
- [24] 韦业娟, 吕白, 雷雅然, 等. 秋水仙碱缓释微丸对痛风性关节炎急性发作的预防作用研究[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(1): 21-27.
- [25] 周春娅, 黄子宸, 付勇超. 秋水仙碱联合小剂量激素治疗急性痛风性关节炎的疗效分析[J]. *中外医疗*, 2023, 42(8): 147-150.
- [26] 罗莎, 崔玉兰. 碳酸氢钠片联合秋水仙碱治疗痛风伴高尿酸血症患者的有效性研究[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(4): 647-649.
- [27] 徐牡丹. 非布司他联合秋水仙碱对急性痛风性关节炎患者的临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(24): 4201-4203.
- [28] 李小霞, 王名飞, 宁燕, 等. 秋水仙碱联合非布司他治疗痛风患者的临床研究[J]. *基层医学论坛*, 2022, 26(32): 13-15.
- [29] 雷雨欣, 刘萍, 张薇, 等. 小剂量秋水仙碱联合非布司他治疗高尿酸血症痛风的效果及对疼痛程度、炎性因子的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(9): 82-85.
- [30] 李娜, 高慧慧, 杨跃. 非布司他联合秋水仙碱治疗高尿酸血症伴痛风的临床效果[J]. *浙江创伤外科*, 2019, 24(3): 522-523.
- [31] 李冠, 罗伟军. 苯溴马隆联合小剂量秋水仙碱治疗痛风患者的效果及安全性分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(4): 14-17.
- [32] 黄凤丽, 赵嘉青. 不同剂量秋水仙碱联合塞来昔布胶囊治疗痛风性关节炎急性期效果研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2022, 42(8): 734-736.
- [33] 高虎方, 朱广伟, 卢豪, 等. 痛风饮联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(18): 99-102.
- [34] 王磊, 梁翼. 清利活血解毒汤联合小剂量秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎的疗效及对 BUN、Cr 水平影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(10): 131-134.
- [35] 高晶, 戴洪彬, 刘静. 痛风康联合秋水仙碱治疗痛风性关节炎的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(27): 104-107.
- [36] 温石磊, 刘健, 田斌武, 等. 温针灸联合双氯芬酸钠及秋水仙碱治疗痛风性膝关节炎临床观察[J]. *中国药业*, 2023, 32(4): 95-98.
- [37] 王欢欢, 金秀娟. 痛风方联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎临床疗效及其机制探讨[J]. *四川中医*, 2022, 40(2): 112-115.
- [38] 左瑞庭, 孟庆良, 马俊福, 等. 桂枝甘露饮加减联合秋水仙碱治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 113-118.
- [39] 王琳. 泄浊除痹汤合小剂量秋水仙碱治疗痛风性关节炎临床研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(10): 77-79.
- [40] 胡亚丽, 冯超, 刘克勤, 等. 秋水仙碱对大鼠急性胰腺炎的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 6-10.
- [41] 张迪. 秋水仙碱对重症急性胰腺炎肺损伤的作用研究[D]. 淮南: 安徽理工大学, 2023.
- [42] 河北大学附属医院. 秋水仙碱通过下调细胞因子水平作为急性胰腺炎的保护剂[D]. 石家庄: 河北大学附属医院, 2021.
- [43] 张楠, 梁盟, 崔娜, 等. 秋水仙碱调控炎症因子在急性出血坏死性胰腺炎大鼠模型保护机制中的应用[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(8): 1060-1063.
- [44] 何雅军, 舒建昌, 吕霞, 等. 秋水仙碱预防肝纤维化作用的观察[J]. *广东药学院学报*, 2006, 22(2): 168-170.
- [45] 韩秋玉, 韩爱琴, 陈林. 秋水仙碱治疗早期肝硬化的疗效观察

- [J]. 现代医药卫生, 2005, 21(24): 3367-3368.
- [46] 潘雪飞, 张长法, 陈小凤. 秋水仙碱辅助治疗黄疸性肝炎的临床研究[J]. 东南国防医药, 2007, 9(6): 415-424.
- [47] 周明行, 陈保龙, 钟佛锦, 等. 秋水仙碱治疗肝炎系列研究报告[J]. 解放军医学杂志, 1993, 18(1): 19-19.
- [48] 倪武, 周明行, 王国俊. 秋水仙碱拮抗肿瘤坏死因子 α 的肝毒性作用[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(4): 353-355.
- [49] 曹灵, 赵天仪, 朱小霞, 等. 秋水仙碱治疗新型冠状病毒肺炎研究[J]. 上海医药, 2021, 42(19): 66-69.
- [50] SCARSI M, PIAONTONI S, COLOMBO E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1286-1289.
- [51] 王鹏飞, 陈运转, 赵强, 等. 不同剂量秋水仙碱治疗心绞痛合并急性痛风患者的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(1): 26-30.
- [52] 俞子恒, 韦凡平, 程震锋. 小剂量秋水仙碱对不稳定心绞痛合并高尿酸患者胸痛改善的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(4): 455-457.
- [53] 屈炯. 秋水仙碱辅助治疗对不稳定型心绞痛患者心功能、炎症因子和远期预后的影响[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(6): 593-596.
- [54] 李泽伦, 吴洁莹, 冯燕玲, 等. 小剂量秋水仙碱对原发性初发高血压合并高尿酸血症患者心肌纤维化的影响[J]. 中国当代医药, 2022, 29(22): 5-9.
- [55] 董兰, 丁瑞雪, 唐文静, 等. 秋水仙碱通过调控 Bcl-2/Cleaved-caspase3 细胞凋亡途径改善异丙肾上腺素所致小鼠心肌损伤[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(4): 427-432.
- [56] 李岳威, 陈样新. 秋水仙碱体外通过 RhoA/ROCK 信号通路缓解心脏纤维化[J]. 岭南急诊医学杂志, 2020, 25(2): 136-138.
- [57] 王丽. 秋水仙碱纳米粒通过抑制心肌焦亡和调节巨噬细胞极化改善心梗后心肌纤维化[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [58] 孔俊英, 王新春. 秋水仙碱对心肌组织中 TGF- β_1 的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(5): 375-379.
- [59] 鲁晓娜, 陈云云, 孟琰, 等. 橙皮素和秋水仙碱对心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 76-80.
- [60] 陈曦, 陈魁, 阎西艷, 等. 秋水仙碱抗炎并抑制 Kir3. 4mRNA 表达减少家兔房性心律失常发生[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(5): 375-379.
- [61] 刘会霞. 秋水仙碱通过阻断 IL-1 β /IL-6 抑制大鼠无菌性心包炎模型心房颤动的发生[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- [62] 于勇名, 丁杰. 秋水仙碱对高尿酸型急性心肌梗死的辅助治疗作用[J]. 大医生, 2022, 7(24): 105-107.
- [63] 高达, 周建庆, 王自成, 等. 秋水仙碱对急性心肌梗死患者血清 NLRP3 炎症小体相关炎症因子表达的影响[J]. 现代实用医学, 2019, 31(6): 739-741.
- [64] 郭晨然. 秋水仙碱对阿霉素心衰的治疗作用研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [65] 薛颖妍, 李锦良, 张光平. 小剂量秋水仙碱对急性冠脉综合征患者血清炎症介质水平、血管内皮功能及心血管不良事件的影响[J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(5): 539-542.
- [66] 韦秋琴, 张祖隆. 秋水仙碱抗炎、抗纤维化及抗肿瘤的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 76-81.
- [67] 刘燕. 秋水仙碱对 TAO 球后成纤维细胞增殖的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [68] 彭雪峰, 姜文浩, 邓江涛, 等. 秋水仙碱对抑制翼状胬肉成纤维细胞增殖的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 41-44.
- [69] 孔蕾, 胡敏, 华启云, 等. 秋水仙碱对人眼 Tenon 囊成纤维细胞增殖及凋亡的影响[J]. 眼科新进展, 2017, 37(4): 313-316.
- [70] 何红平, 纪舒昱, 朱洪友, 等. 秋水仙碱的氨(胺)解反应及其衍生物体外抗癌活性研究[J]. 化学研究与应用, 2000, 16(5): 528-530.
- [71] 何红平, 刘复初. 秋水仙碱的研究进展[J]. 中草药, 1998, 29(10): 712-714.
- [72] 杨藻豪. 医用药理学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 1016-1017.
- [73] 彭婉佳. 基于秋水仙碱纳米给药体系及其在肿瘤治疗中的应用[D]. 开封: 河南大学, 2021.
- [74] 白兆石. 新型秋水仙碱位点抑制剂 BZML 抗多药耐药非小细胞肺癌及其机制研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2022.
- [75] 张乐. 高通量药物筛选识别秋水仙碱作为甲状腺癌新型抑制剂的研[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [76] 崔英杰. 靶向秋水仙碱结合位点的微管蛋白抑制剂的设计合成与抗肿瘤活性评价[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [77] 高艳春. 山慈菇有效成分秋水仙碱微球的制备及其对 MBNA 诱发大鼠食管癌的治疗作用[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [78] 宋健. 新型 N-苄基芳基酰胺类秋水仙碱结合位点抑制剂的设计、合成及抗肿瘤机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [79] 刘俊. 秋水仙碱治疗斯氏狸殖吸虫感染大鼠肝脏损伤的分子机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [80] 周勇. 秋水仙碱抑制 G422 胶质瘤生长的实验研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2009.
- [81] 田冰锋. 秋水仙碱对大鼠 C6 胶质瘤细胞抑制作用的体内体外实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2009.
- [82] HUNG I F, WU A K, CHENG V C, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(3): 291-300.
- [83] 何新华, 李春盛, 张海燕, 等. 极量秋水仙碱中毒并发多脏器功能衰竭 1 例[J]. 中国急救医药, 2009, 29(2): 189-190.
- [84] MULLINS ME, ROBERTSON DG, NORTON RL. Troponin I as a marker of cardiac toxicity in acute colchicine overdose[J]. AM J Emerg Med, 2000, 18: 743-744.
- [85] 杜志彩, 刘玉, 周欣蓓, 等. 秋水仙碱中毒患者 30 例临床荟萃分析[J]. 临床荟萃, 2020, 35(4): 362-365.
- [86] 张涛, 蒋知新, 杜大勇, 等. 秋水仙碱对新西兰兔不稳定斑块形成的影响研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(3): 365-373.
- [87] 李冀, 孙之星, 王威, 等. 秋水仙碱治疗儿童家族性地中海热 12 例分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 41-44.
- [88] 杜航航, 张恒术. 秋水仙碱对人瘢痕疙瘩成纤维细胞 MMP-1、MMP-2 及 MMP-9 表达的影响[J]. 中国烧伤疮疡杂志, 2018, 30(1): 48-54.
- [89] 张丽, 陈启红, 丁小珍, 等. 秋水仙碱联合窄谱中波紫外线治疗掌跖脓疱病的临床疗效[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(4): 1343-1347.
- [90] 肖慧. 秋水仙碱配合 SrCl₂ 对小鼠卵母细胞去核效果及其机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.
- [91] 孔维涵. 秋水仙碱体外抗乙型肝炎病毒的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(24): 1947-1951.

(编辑: 陈湧涛)